

**FACULTAT DE MEDICINA. UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Departamento de Medicina**

**AUTOR:** Ana Rosa Ochagavía Calvo

**TÍTULO:** “EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A DOBUTAMINA EN LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA AL SHOCK SÉPTICO”

**AÑO ELABORACIÓN:** 2013

**DIRECTORES:** Antoni Artigas Raventós, Jean-Louis Teboul

**TIPO DE TRABAJO:** Investigación clínica

**TITULACIÓN:** Médico Especialista en Medicina Intensiva / Área de Críticos

**DEPARTAMENTO/CENTRO:** Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Sabadell.  
Corporaciò Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell

## **ÍNDICE**

- RESUMEN
- INTRODUCCIÓN
- MATERIAL Y MÉTODOS
- RESULTADOS
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFÍA
- TABLAS Y FIGURAS
- ANEXO

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A DOBUTAMINA EN LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA AL SHOCK SÉPTICO

### RESUMEN

Objetivos: 1. Evaluar la respuesta cardiovascular a dobutamina en la disfunción miocárdica secundaria a shock séptico. 2. Determinar si el análisis de la respuesta cronotrópica refleja la respuesta inotrópica.

Material y métodos: pacientes con shock séptico y disfunción miocárdica (Fracción eyección ventrículo izquierdo, FEVI < 45%) que recibieron dobutamina (5 µg/kg/min) por persistencia de hipoperfusión tisular. Antes y 30 min después de su administración se recogieron parámetros ecocardiográficos y parámetros hemodinámicos. Datos: media y SD. Análisis estadístico mediante test de Wilcoxon /Mann Whitney.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes. Dobutamina produjo un incremento significativo en la FC ( $90 \pm 17$  vs  $107 \pm 20$  lpm,  $p < 0.0001$ ), la FEVI ( $34 \pm 7$  vs  $47 \pm 10$  %,  $p < 0.0001$ ), el VSi eco ( $24.9 \pm 5.9$  vs  $30 \pm 7.4$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ) y el VSi td ( $28.6 \pm 10.3$  vs  $34.7 \pm 13.8$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.005$ ). Sólo tres pacientes no incrementaron ni FC ni VSi td. Respuesta cronotrópica significativa: sensibilidad 69% y especificidad 37% para detectar la respuesta inotrópica.

Conclusiones: Dobutamina mejora la función cardiovascular en la disfunción miocárdica asociada a sepsis.

*Palabras clave:* shock séptico, disfunción miocárdica, dobutamina

## AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA CARDIOVASCULAR A DOBUTAMINA EN LA DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASOCIADA AL SHOCK SÈPTIC

### RESUM

Objectius: 1. Avaluar la resposta cardiovascular a dobutamina en la disfunció miocàrdica secundària a shock sèptic. 2. Determinar si l'anàlisi de la resposta cronotòpica reflecteix la resposta inotòpica.

Material i mètodes: Es van estudiar pacients amb shock sèptic i disfunció miocàrdica (Fracció ejecció ventricle esquerre, FEVI <45%) que van rebre dobutamina (5 µg/kg/min). davant la persistència d'hipoperfusió tissular . Els pacients van ser estudiats abans i 30 min després de l'administració de dobutamina Es van recollir paràmetres ecocardiogràfics i paràmetres hemodinàmics Dades: mitja i SD. Anàlisi estadístic mitjançant test de Wilcoxon/Mann Whitney.

Resultats: Es van incloure 22 pacients. Dobutamina va produir un increment significatiu en la FC ( $90 \pm 17$  vs  $107 \pm 20$  lpm,  $p < 0.0001$ ), La FEVI ( $34 \pm 7$  vs  $47 \pm 10\%$ ,  $p < 0.0001$ ), el VSI eco ( $24.9 \pm 5.9$  vs  $30 \pm 7.4$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.01$ ) i el VSI td ( $28.6 \pm 10.3$  vs  $34.7 \pm 13.8$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.005$ ). Només tres pacients no van incrementar ni la seva FC ni VSi td. Resposta cronotòpica significativa: sensibilitat 69% i especificitat 37% per a detectar una resposta inotòpica significativa.

Conclusions: Dobutamina millora la funció cardiovascular en la disfunció miocàrdica associada a sepsis..

*Paraules clau: shock sèptic, disfunción miocárdica, dobutamina*

## INTRODUCCIÓN

El shock séptico es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes críticos. La sepsis grave y el shock séptico presentan un perfil hemodinámico clásico de vasoplejia y estado hiperdinámico, aunque se ha evidenciado la presencia de disfunción miocárdica sistólica y diastólica transitoria biventricular. Parker et al. (1) describieron por primera vez la presencia de depresión miocárdica reversible en el 65% de los pacientes sépticos mediante técnicas de medicina nuclear y la utilización del catéter de arteria pulmonar (CAP). La presencia de disfunción cardíaca asociada a la sepsis ha sido confirmada posteriormente en múltiples estudios clínicos y experimentales (2,3,4,5). A pesar de todo, debido a la falta de una definición universalmente aceptada y la ausencia de estudios epidemiológicos amplios, su frecuencia no es totalmente conocida. Los estudios ecocardiográficos más recientes sugieren que un 40-60% de los pacientes con sepsis grave o shock séptico presentan algún grado de afectación de la función ventricular sistólica del ventrículo izquierdo (5,6,7). Asimismo, se ha descrito alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo y disfunción del ventrículo derecho en pacientes sépticos (7). Por otro lado, todavía no está claramente establecido si la presencia de disfunción miocárdica afecta al pronóstico de los pacientes sépticos (7).

Las causas y mecanismos responsables de la disfunción miocárdica son complejos e incluyen alteraciones en la microcirculación, factores depresores miocárdicos circulantes, disfunción mitocondrial e hiporrespuesta adrenérgica, entre otros (7,8).

Las guías internacionales (9) recomiendan dobutamina como tratamiento de elección en la disfunción miocárdica secundaria a la sepsis y que se acompaña de signos de hipoperfusión tisular. Los principales efectos de dobutamina son inotrópicos y cronotrópicos (estimulación de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos) con un efecto variable en la presión arterial debido a su acción vasodilatadora. Sin embargo, la respuesta hemodinámica y farmacológica a catecolaminas en pacientes sépticos es muy heterogénea. En este sentido, se ha observado que no todos los pacientes incrementan su gasto cardíaco y el transporte de oxígeno a los tejidos (10,11,12,13). Esta heterogeneidad de respuesta podría ser debida a una alteración del sistema del receptor  $\beta$ -adrenérgico (12,14,15). Además, parece existir una cronología de las modificaciones de las propiedades de los receptores adrenérgicos evidenciada en el estudio de Silverman et al (14) en el cuál dobutamina aumentaba el gasto cardíaco en los pacientes con sepsis grave mientras que resultó ineficaz más tarde, cuando la situación de shock se había instaurado. Hasta el momento, se han publicado pocos estudios que describan el uso de fármacos inotrópicos en el tratamiento de la disfunción miocárdica asociada a la sepsis grave y el shock séptico. Estos estudios incluyen un número limitado de pacientes (6,16,17,18) y el

objetivo principal de ninguno de ellos consistió en la evaluación del uso específico de dobutamina en la disfunción miocárdica secundaria a la sepsis. La mayoría de estos trabajos que evalúan el efecto de fármacos inotrópicos o vasopresores en la sepsis han utilizado las variaciones de la frecuencia cardíaca (FC), el índice cardíaco (IC), el índice de volumen sistólico (VSi), la presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) y otros parámetros hemodinámicos determinados mediante un catéter de arteria pulmonar (CAP). Solamente un estudio ha utilizado la ecocardiografía, método no invasivo a pie de cama, para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el VSi (15).

El principal objetivo del presente estudio fue la evaluación de la respuesta cardiovascular (inotrópica y cronotrópica) a la administración de dobutamina en pacientes que presentaban disfunción miocárdica en la fase precoz del shock séptico. La FEVI (determinada por ecocardiografía) y el VSi, estimado por ecocardiografía y monitorización hemodinámica continua, fueron considerados como los parámetros de referencia para la evaluación de la respuesta inotrópica. Desde el punto de vista clínico, la disminución de respuesta de los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos se sospechó cuando no se incrementó de manera significativa ni el VSi ni la frecuencia cardíaca (FC).

El segundo objetivo del estudio fue determinar si el análisis, a pie de cama, de la respuesta cronotrópica (marcador de la función  $\beta$ 1-adrenérgica) después de la administración de dobutamina refleja la respuesta inotrópica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos polivalente de 26 camas de un hospital universitario.

Criterios de inclusión: Se incluyeron en el estudio los pacientes con disfunción miocárdica secundaria a shock séptico (diagnosticado por un examen ecocardiográfico que mostró una FEVI  $\leq 45\%$ ) a los que su médico indicó la administración de dobutamina. La decisión de tratamiento con dobutamina se basó en la persistencia de al menos de un signo de perfusión tisular inadecuada (presión arterial sistólica  $< 90$  mm Hg o un descenso  $> 50$  mm Hg en pacientes hipertensos previos, diuresis  $< 0,5$  ml/kg por hora durante dos horas, frecuencia cardíaca  $> 100$  mm Hg, hiperlactatemia, saturación venosa central  $< 70\%$ , saturación venosa mixta  $< 65\%$  y piel moteada). La presencia de una resucitación inadecuada con fluidos fue descartada (incremento del índice cardíaco  $\leq 10\%$  con una maniobra de elevación pasiva de las piernas; en los paciente ventilados mecánicamente sin actividad respiratoria espontánea y sin arritmias, una variación de presión de pulso  $\leq$

13%) antes de la administración de dobutamina. Los pacientes fueron incluidos durante los tres primeros días de evolución del shock séptico.

El Comité de Ética para investigación clínica consideró el protocolo como parte de la práctica clínica habitual. En consecuencia, no se solicitó consentimiento informado por escrito.

El shock séptico se definió conforme a los criterios del American Collage of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference "SCCM/ACCP consensus Statement on Sepsis Definitions" (Bone et al, Chest 1992).

Estos criterios incluyen: la existencia de infección sospechada o documentada, tres de las cuatro respuestas inflamatorias sistémicas (temperatura  $> 38^{\circ}$  o  $< 36^{\circ}$ , FC  $> 90$  lpm, frecuencia respiratoria  $> 20$  pm o  $pCO_2 < 32$  mm Hg y leucocitos  $> 12000$  cs/mm<sup>3</sup>,  $< 4000$  cs/mm<sup>3</sup> o  $> 10\%$  bandas) y evidencia de al menos un fallo orgánico. El shock séptico se define por la persistencia de hipotensión tras una resucitación agresiva con fluidos y que precisa vasopresores.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años, FC  $> 130$  lpm, arritmias graves, baja ecogenicidad.

Se recogieron las características clínicas y se obtuvieron las mediciones hemodinámicas y ecocardiográficas.

Medidas ecocardiográficas: los exámenes ecocardiográficos se realizaron con un ecocardiógrafo transtorácico (EnVisor C, Philips). La evaluación ecocardiográfica fue realizada por un intensivista senior (A.O.) con experiencia en el uso diario de la ecocardiografía a pie de cama del paciente crítico. Todas las mediciones fueron recogidas en papel a una velocidad de 100 mm/s, grabadas digitalmente y evaluadas posteriormente. La media de los valores obtenidos fueron utilizados en el análisis. (Anexo)

*FEVI:* determinada mediante el método biplano de Simpson con el plano apical dos y cuatro cámaras.

*Gasto cardíaco (GC) y volumen sistólico (VS):* El VS fue determinado en el plano apical cinco cámaras y el volumen de muestra se posicionó a nivel del anillo aórtico para obtener la señal de Doppler pulsado. La integral tiempo-velocidad del flujo sanguíneo aórtico (ITVAo) fue determinada y se promediaron de cinco a diez medidas consecutivas. El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (DTSVI) se midió en el plano paraesternal longitudinal del ventrículo izquierdo. Finalmente, el VS y GC fueron calculados con las fórmulas siguientes:

$$VS = ITVAo \times \text{área valvular aórtica} (\pi \times (DTSVI/2)^2)$$

$$GC = VS \times FC$$

El IC y el índice de volumen sistólico VSi fueron calculados dividiendo el GC y el VS por la superficie corporal.

*Velocidad sistólica miocárdica (Sm):* determinada en el plano apical cuatro cámaras mediante Doppler pulsado tisular a nivel del anillo lateral mitral.

Medidas hemodinámicas: Se utilizó un catéter arterial radial o femoral para medir la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM). La presión de aurícula derecha (PAD) fue determinada usando un catéter venoso central o un CAP. Todos los pacientes (excepto uno que no fue monitorizado invasivamente por inmunosupresión) fueron monitorizados hemodinámicamente con un CAP o un dispositivo PiCCOplus®.

- CAP: GC se calculó mediante la técnica de termodilución, usando la media de cinco determinaciones obtenidas por inyección de 10 ml de solución de dextrosa aleatoriamente durante el ciclo respiratorio. IC, VSi, *left ventricular stroke work index* (LVSWi) y las resistencias vasculares sistémicas indexadas (RVSi) fueron calculadas usando fórmulas estándar. La presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) se midió a final de espiración. Además se extrajeron muestras sanguíneas de sangre venosa mezclada para obtener la saturación venosa mixta.
- PiCCOplus®: el método de dilución transpulmonar fue utilizado para calcular el GC. Los valores de tres mediciones fueron promediados. El volumen telediastólico global (VTDG) se estimó de un análisis específico de la curva de termodilución. IC, VSi, VTDGi y RVSi también fueron calculadas. El índice de función cardíaca (IFC, cociente entre el IC y el VTDG, considerado un estimador de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) fue calculado. Asimismo, se extrajeron muestras sanguíneas de sangre venosa central para obtener la saturación venosa central.

#### Protocolo de estudio

Los pacientes fueron estudiados dos veces: inmediatamente antes de la administración de dobutamina (dosis: 5 µg/kg/min) y 30 minutos más tarde. Se recogieron las variables clínicas, los parámetros hemodinámicos y los parámetros ecocardiográficos. El estudio fue interrumpido si la FC se incrementó por encima de 140 lpm, la PAM descendió más de 20 mm Hg o bien se observaron cambios isquémicos/arritmias graves en el electrocardiograma.

De acuerdo a estudios previos, un incremento del 15% o más en el VSi/FC y un 10% o más en la FEVI fueron necesarios para considerar el cambio como clínicamente significativo.

#### Análisis estadístico

Los resultados están expresados como media  $\pm$  SD. El test de Mann-Whitney fue utilizado para comparar las variables basales entre los pacientes que responden a dobutamina (incremento de  $\geq 15\%$  del VSi y/o FC) y los no respondedores. El Wilcoxon rank sum test se utilizó para la comparación de las variables hemodinámicas y ecocardiográficas antes y después de la administración de dobutamina. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del incremento significativo de la FC (incremento  $\geq 15\%$ ) para identificar un incremento significativo del VSi obtenido por termodilución (VSi td, incremento  $\geq 15\%$ ). La variabilidad interobservador se evaluó en diez grupos de medidas de ITVAo, FEVI y Sm elegidas aleatoriamente calculándose como la ratio (expresada en porcentaje) entre las diferencias entre los valores obtenidos por cada observador dividido por la media de los dos valores. Cada valor (obtenido por cada observador) era el promedio de cinco a diez medidas consecutivas. La variabilidad intraobservador fue calculada por un método similar. Las diferencias con una  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas. El análisis estadístico se realizó mediante el SPSS 19.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes con disfunción miocárdica secundaria a shock séptico. Once pacientes estuvieron monitorizados hemodinámicamente de manera continua con un dispositivo PiCCOplus® y diez pacientes con CAP. Un paciente no fue monitorizado invasivamente por inmunodepresión subyacente. Las características clínicas se muestran en la tabla 1.

#### Efectos inotrópicos y cronotrópicos de dobutamina

La administración de dobutamina (dosis: 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) produjo un incremento significativo en la FC ( $90 \pm 17$  vs  $107 \pm 20$  lpm,  $p < 0.0001$ ), la FEVI ( $34 \pm 7$  vs  $47 \pm 10\%$ ,  $p < 0.0001$ ), el VSi determinado por ecocardiografía (VSi eco  $24.9 \pm 5.9$  vs  $30 \pm 7.4$  ml/m $^2$ ,  $p < 0.01$ ) y el VSi td ( $28.6 \pm 10.3$  vs  $34.7 \pm 13.8$  ml/m $^2$ ,  $p < 0.005$ ). El tratamiento con dobutamina también produjo cambios significativos en otros parámetros hemodinámicos y

ecocardiográficos (Tabla 2, Figura 1). La dosis inicial de noradrenalina se redujo antes de realizar las mediciones post-dobutamina en cuatro pacientes debido al incremento de 40 mm Hg o más en la PAS.

La administración de dobutamina produjo un incremento de un 10% o más en la FEVI en 17 de los 22 pacientes (77%) y un incremento de un 15% o más del VSi eco en 15 de los pacientes estudiados (68%). El VSi td incrementó un 15% o más en 13 de los 21 pacientes (62%) monitorizados hemodinámicamente y 15 pacientes (68%) presentaron un incremento del 15% o más en la FC. Nueve pacientes mostraron un incremento en el VSi td y de la FC. El paciente no monitorizado hemodinámicamente mostró un incremento de la FC pero no incrementó el VSi eco de manera significativa.

La monitorización hemodinámica continua mostró que 3 pacientes (14%) no mostraron un incremento significativo ni en la FC ni en el VSi td (Fig 2). Además, ninguno de los 21 pacientes monitorizados presentaron un incremento en su VSi td secundario a un descenso significativo de la poscarga ventricular (estimada con la PAM y las RVSi).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes respondedores a dobutamina y los tres pacientes que no respondieron a dobutamina incrementando su FC y/o VSi td de manera significativa en los parámetros hemodinámicos o ecocardiográficos basales: FC ( $87 \pm 13$  vs  $108 \pm 26$ ,  $p=0.056$ ), IC termodilución ( $2.1 \pm 0.4$  vs  $2.4 \pm 0.2$ ,  $p=0.131$ ), SVI td ( $30 \pm 9$  vs  $24 \pm 11$ ,  $p=0.179$ ), SVI eco ( $25 \pm 6$  vs  $23 \pm 9$ ,  $p=0.621$ ), FEVI ( $34 \pm 6$  vs  $28 \pm 15$ ,  $p=0.192$ ).

La variabilidad interobservador fue del  $3 \pm 3\%$  y la variabilidad intraobservador del  $4 \pm 3\%$  en la medición de ITVAo. En la estimación de la FEVI, la variabilidad interobservador fue del  $7 \pm 8\%$  y la variabilidad intraobservador fue del  $4 \pm 6\%$ . Finalmente, la variabilidad interobservador fue del  $7 \pm 3\%$  y la variabilidad intraobservador fue del  $2 \pm 1\%$  en la medición de la Sm.

La perfusión de dobutamina fue interrumpida en un paciente por fibrilación auricular rápida y en otro paciente por hipotensión que requirió administración de volumen e incremento de la dosis de noradrenalina.

#### Efecto cronotrópico de dobutamina como marcador de inotropismo

Una respuesta cronotrópica significativa (incremento  $\geq 15\%$  en la FC) se observó en 15 de los 22 pacientes estudiados. La presencia de una respuesta cronotrópica significativa posee una sensibilidad del 69%, una especificidad del 37%, un VPP de 64% y un VPN del 43% para detectar una respuesta inotrópica significativa (incremento  $\geq 15\%$  del VSi td).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la administración de dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica en la fase precoz del shock séptico produjo una respuesta significativa inotrópica y cronotrópica evaluada con parámetros obtenidos por ecocardiografía y monitorización hemodinámica. La disminución de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica se sospechó sólo en 3 de los 22 pacientes estudiados, los cuales no incrementaron la FC ni el VSi td con la administración de dobutamina. Además, solamente dos pacientes experimentaron una mala tolerancia hemodinámica a dobutamina que obligó a suspender el tratamiento, probablemente debido a la estricta selección del candidato a administración de dobutamina y a la inclusión de pacientes en los que se garantizara una adecuada reposición volémica según los criterios hemodinámicos recomendados actualmente.

Por otro lado, un hallazgo interesante del estudio es que se observó que la respuesta cronotrópica a la administración de dobutamina posee una baja sensibilidad y especificidad para detectar una respuesta inotrópica significativa y, en consecuencia, la FC no puede ser utilizada como un marcador, a pie de cama, del correcto funcionamiento del receptor  $\beta$ -adrenérgico.

Nuestros resultados difieren de los encontrados en otros artículos, en los que se ha evidenciado una respuesta disminuida del receptor  $\beta$ -adrenérgico (12,14,15). En estudios iniciales, con un número reducido de pacientes sépticos, se encontró una respuesta hemodinámica favorable a dobutamina (16,17,18). Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos en otros estudios posteriores y se ha observado una respuesta heterogénea a la administración de dobutamina. Es decir, algunos pacientes sépticos pueden responder con un incremento del gasto cardíaco y el aporte de oxígeno a los tejidos, mientras que otros no experimentan este aumento (12,13,19). Esta heterogeneidad podría ser resultado de una alteración del receptor  $\beta$ -adrenérgico. Silverman et al. (14) estudiaron la capacidad del receptor  $\beta$ -adrenérgico para generar AMPc mediante la estimulación de linfocitos circulantes con isoproterenol (activación del receptor) y con Na F (activación de la proteína Gs). Además, analizaron la posible asociación entre la alteración del receptor y la respuesta hemodinámica disminuida a dobutamina. Los principales resultados de ese estudio fueron que la producción de cAMP descendió significativamente en pacientes con shock séptico comparados con pacientes sin shock. Por otro lado, la administración de dobutamina a pacientes con shock séptico produjo una respuesta cronotrópica más baja que en pacientes con sepsis grave. En consecuencia, los autores sugieren que la disfunción del receptor  $\beta$ -adrenérgico puede contribuir a la respuesta disminuida a dobutamina en pacientes sépticos. Otro estudio (20) observó una baja producción de AMPc tras la administración de isoproterenol en pacientes críticos y una

baja producción de AMPc después de NaF o forskolin (activador de la adenilato ciclase) sólo en pacientes con sepsis grave o shock séptico. Además, un estudio clínico reciente (15) evidenció que dobutamina no alteraba la elastancia (estimador de la contractilidad) en pacientes con shock séptico durante el primer día pero la incrementaba transcurridos 8-10 días, lo que sugiere un descenso transitorio de la respuesta del receptor  $\beta$ -adrenérgico.

La discrepancia encontrada entre nuestro estudio y las publicaciones previas puede ser debida a que nosotros utilizamos la ecocardiografía para evaluar la respuesta cardiovascular a dobutamina, método de elección para el estudio de la disfunción miocárdica en la sepsis, junto a la monitorización hemodinámica continua. La ecocardiografía es una técnica no invasiva que requiere un período prolongado de aprendizaje y una experiencia para obtener medidas fiables y precisas (21). Podría argumentarse que nuestros resultados difieren de los previamente publicados debido a la existencia de medidas erróneas. Sin embargo, la experiencia de los investigadores en la realización de ecocardiografía en pacientes críticos y la baja variabilidad intra e interobservador observada garantizan la fiabilidad de nuestras medidas. Además, nosotros también usamos otros métodos de monitorización hemodinámica independientes de la ecocardiografía (PiCCO y CAP) para calcular el VSi y evaluar así la respuesta a dobutamina. Otros parámetros hemodinámicos y oximétricos obtenidos con estos métodos (IFC, LVSWi, SvO<sub>2</sub>) también muestran una respuesta favorable tras la administración de dobutamina, lo que confirma los resultados obtenidos mediante ecocardiografía.

Otra posible explicación para la diferencia de resultados podría ser el tipo de población incluida en nuestro estudio, la cuál difiere de las poblaciones incluidas en estudios previos (10,11,12,13,15). Nosotros incluimos pacientes diagnosticados de disfunción miocárdica secundaria a shock séptico ( $FEVI \leq 45\%$ ), a los que su médico responsable indicó la administración de dobutamina por persistencia de signos de hipoperfusión tisular. Por el contrario, los estudios que refieren una respuesta a dobutamina disminuida incluyeron pacientes con sepsis grave o shock séptico, independientemente de la presencia de disfunción miocárdica. En muchos de estos estudios, dobutamina fue administrada como un “test” para evaluar la respuesta en diversos parámetros hemodinámicos y de oxigenación tisular con el objetivo de relacionar esta respuesta con el pronóstico del paciente (11,13).

Finalmente, la diferencia en nuestros resultados podría estar relacionada a la fase de evolución del shock séptico en el momento de administración de dobutamina, puesto que se ha observado una cronología en la respuesta de los  $\beta$ -receptores. En este sentido, en las primeras 12 horas de evolución del shock séptico se ha evidenciado un incremento del efecto  $\beta$ -agonista, probablemente como consecuencia de una externalización de los  $\beta$ -receptores en la superficie de la célula miocárdica (22,23). El efecto  $\beta$ -agonista desciende

tras las primeras 36 horas, debido a una internalización de los receptores (23). En este estudio, los pacientes fueron estudiados más precozmente ( $26 \pm 21$  horas después del diagnóstico del shock séptico) que en el estudio de Silverman et al ( $2.4 \pm 1.3$  días después del comienzo de la sepsis). La respuesta hemodinámica favorable observada en el estudio podría ser debida a la administración precoz del tratamiento, en la fase inicial del shock séptico, antes de la alteración de los  $\beta$ -receptores.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera limitación es que la evaluación de la función cardiovascular a dobutamina debería realizarse idealmente antes de la administración de cualquier catecolamina. Sin embargo, los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban en situación de shock séptico y, por lo tanto, todos estuvieron tratados con noradrenalina en el momento de la inclusión. Otra limitación del estudio es que la evaluación a dobutamina fue realizada solamente con parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y clínicos. La función de los  $\beta$ -receptores adrenérgicos no fue analizada, por lo que no podemos confirmar el funcionamiento normal de los receptores en los pacientes incluidos en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

Dobutamina mejora la función cardiovascular, evaluada mediante parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos, en pacientes con shock séptico y disfunción miocárdica asociada. La alteración de la función del sistema  $\beta$ -adrenérgico, reflejada por ausencia de respuesta inotrópica y cronotrópica, puede sospecharse en un porcentaje bajo de pacientes. Nuestros resultados no sugieren la presencia de una alteración significativa del sistema  $\beta$ -adrenérgico como previamente se había descrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parker MM, Shelhamer JM, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine* 1984; 100: 483-490
2. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 1055-1060
3. Ozier Y, Guéret P, Jardin F et al. Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. *Crit Care Med* 1984; 12: 596-599
4. Jardin F, Valtier B, Beauchet A et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 550-554
5. Etchecopar-Chevreuil C, Bruno F, Clavel M et al. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock : a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 250-256
6. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36 (6): 1701-1706
7. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:6.
8. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608
9. Dellinger R, Levy M, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
10. Joly LM, Monchi M, Cariou A et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1983-1986
11. Vallet B, Chopin C, Curtis SE et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1868-1875
12. Jellema W, Groeneveld J, Wesseling K et al. Heterogeneity and prediction of hemodynamic responses to dobutamine in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2392-2398
13. Kumar A, Schupp E, Bunnell E et al. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2008; 12 (2): R35
14. Silverman H, Penaranda R, Orens J et al. Impaired  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993; 21: 31-39

15. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34 (5): 917-922
16. Vincent JL, Roman A, Kahn R. Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990; 18:689-693
17. Tell B, Majerus TC, Flancbaum L. Dobutamine in elderly septic shock patients refractory to dopamine. *Intensive Care Med* 1987; 13:14-18
18. Jardin F, Sportiche M, Bazin M et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981; 9:329-332
19. Vallet B, Chopin C, Curtis SE et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1868-1875
20. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A.  $\beta$ -adrenergic receptor-dependent and independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1315-1322
21. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P et al. American college of chest Physicians/La Société de langue française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009; 135;1050-1060
22. Abi Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1196-204
23. Tang Ch, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of  $\beta$ -adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 2): R254-R263

**Tabla 1. Características de la población estudiada (n = 22)**

Edad (años)	73 ± 8
Género (H/M)	14/8
SAPS III	78 ± 13
APACHE II	23 ± 7
Ventilación mecánica	17 (77%)
Monitorización hemodinámica (PAC/PiCCO)	11/10
Fuente de sepsis:	
Sepsis abdominal	9 (41%)
Neumonia	11 (50%)
Sepsis urinaria	2 (9%)
Documentada microbiológicamente	17 (77%)
Bacteriemia	8 (36%)
Horas de shock séptico antes inclusión	26 ± 21
Dosis de noradrenalina (μg/kg/min)	0. 69 ± 0.4
Nivel lactato sangre (mg/dl)	42 ± 17
Enfermedad cardíaca	5 (23%)
Beta-bloqueantes	3 (14%)
Mortalidad UCI	7 (32%)

SAPS III: Simplified Acute Physiologic Score III

APACHE: Acute Physiology and chronic Health Evaluation

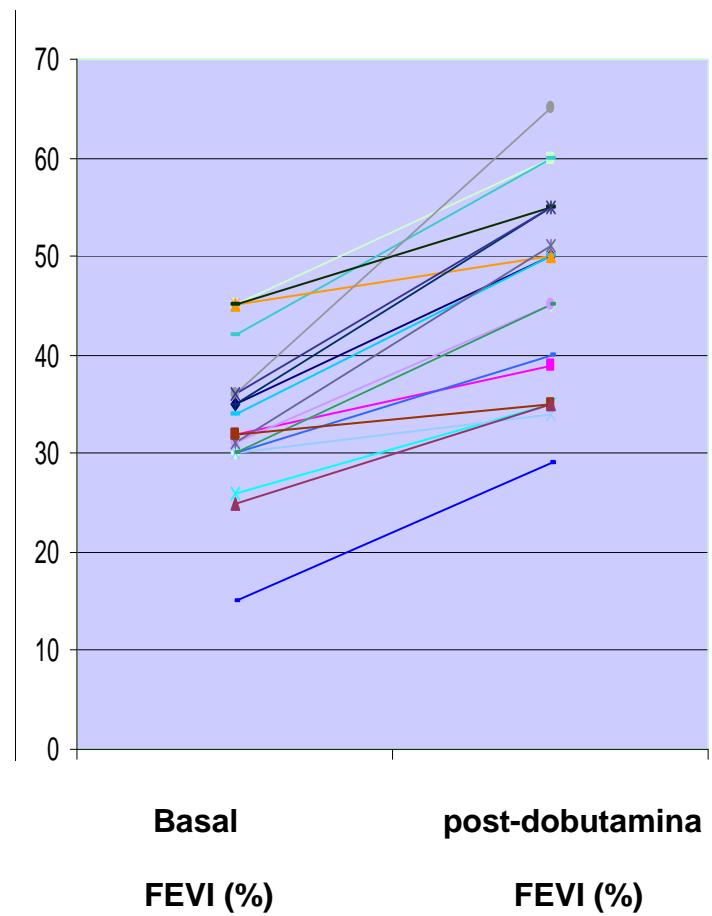
**Tabla 2. Efectos de la administración de dobutamina en parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos**

	<b>BASAL</b>	<b>POST-DOBUTAMINA (5µ/kg/min)</b>	
FC (lpm)	90 $\pm$ 17	107 $\pm$ 20	p < 0.0001
PAM (mm Hg)	84 $\pm$ 12	84 $\pm$ 14	p = 0.7158
FEVI (%)	34 $\pm$ 7	47 $\pm$ 10	p < 0.0001
VSi eco (ml/m2)	24.9 $\pm$ 24.9	30 $\pm$ 7.4	p < 0.01
VSi td (ml/m2)	28.6 $\pm$ 10.3	34.74 $\pm$ 13.8	p < 0.005
IC td (l/min/m2)	2.1 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.9	p < 0.0001
IC eco (l/min/m2)	2.2 $\pm$ 0.5	3.2 $\pm$ 0.8	p < 0.0001
POAP (mm Hg)	21 $\pm$ 4	17 $\pm$ 5	p < 0.05
PAD (mm Hg)	15 $\pm$ 4	14 $\pm$ 5	p = 0.25
RVSi (dinscm2cm-5)	2736 $\pm$ 832	1938 $\pm$ 573	p < 0.001
LVSWi (gm/m2)	25 $\pm$ 7	31 $\pm$ 14	p < 0.05
IFC(min-1)	3.2 $\pm$ 0.8	5 $\pm$ 1.8	p < 0.005
Sm (cm/s)	5.3 $\pm$ 1.2	6.9 $\pm$ 1.8	p < 0.05
SvcO2 (%)	54 $\pm$ 10	67 $\pm$ 9	p < 0.005
SvmO2 (%)	58 $\pm$ 8	64 $\pm$ 6	p < 0.05

Valores: medias  $\pm$  SD

FC: frecuencia cardíaca, PAM: presión arterial media, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VSi: índice de volumen sistólico, eco: ecocardiografía, td: termodilución, POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar, PAD: presión de aurícula derecha, RVSi: resistencias vasculares sistémicas indexadas, LVSWi: *Left ventricular stroke work index*, IFC: índice de función cardíaca, Sm: velocidad sistólica miocárdica, SvcO2: saturación venosa central, SvmO2: saturación venosa mixta

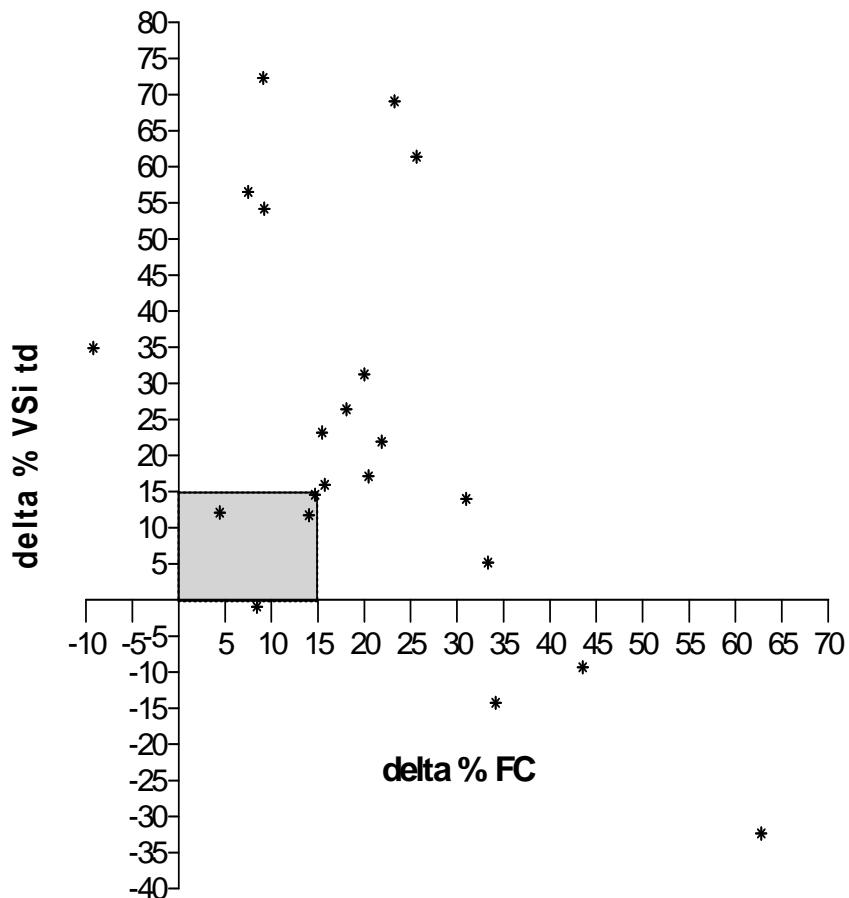
**Fig. 1 . FEVI (%) basal y post-administración dobutamina**



FEVI (%): fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**Fig. 2. Incremento de la FC (delta % FC) e incremento del VSi td (delta % VSi td) post-administración de dobutamina**

VSi td: índice de volumen sistólico, termodilución  
FC: frecuencia cardíaca



## ANEXO

### Cálculo del gasto cardíaco mediante ecocardiografía transtorácica



Medida del diámetro (D) del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI).

Plano paraesternal largo del ventrículo izquierdo

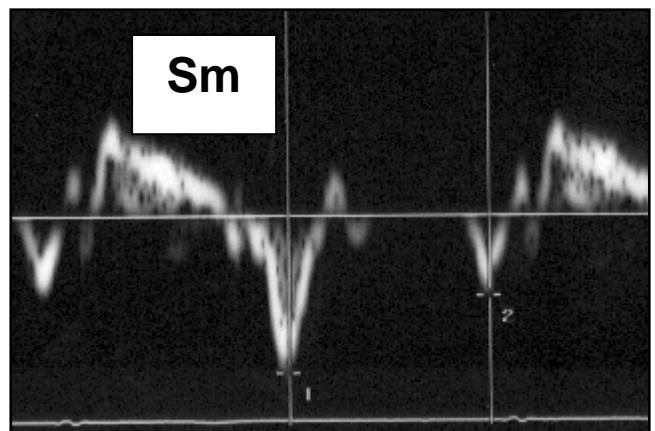
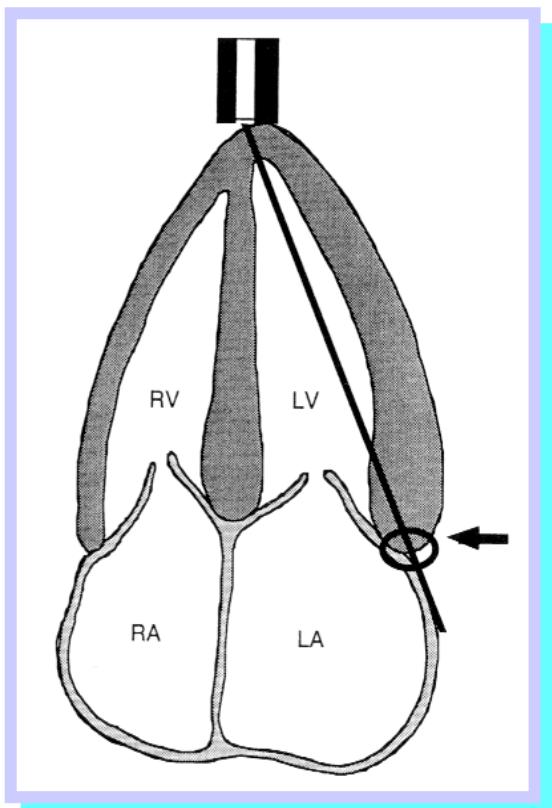
Cálculo de la integral tiempo-velocidad del flujo aórtico.

Plano apical 5 cámaras

$$\text{Volumen sistólico} = (\pi D^2/4) \times \text{ITV}$$

$$\text{Gasto cardíaco} = \text{volumen sistólico} \times \text{frecuencia cardíaca}$$

## Medición de la velocidad sistólica miocárdica (Sm)



Doppler tisular  
anillo mitral lateral.  
Plano apical 4  
cámaras